

4
日 本 国 特 許 庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

20.01.00
REC'D 10 MAR 2000
WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

1999年 2月 3日

出 願 番 号
Application Number:

平成11年特許願第026691号

出 願 人
Applicant (s):

麒麟麦酒株式会社

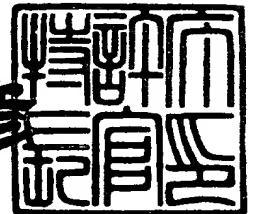
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 2月25日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近 藤 隆 彦



出証番号 出証特2000-3009612

【書類名】 特許願

【整理番号】 11899501

【提出日】 平成11年 2月 3日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D215/00

【発明の名称】 キノリン誘導体およびキナゾリン誘導体

【請求項の数】 14

【発明者】

 【住所又は居所】 群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内

 【氏名】 久 保 和 生

【発明者】

 【住所又は居所】 群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内

 【氏名】 藤 原 康 成

【発明者】

 【住所又は居所】 群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内

 【氏名】 磯 江 敏 幸

【特許出願人】

 【識別番号】 000253503

 【住所又は居所】 東京都中央区新川2丁目10番1号

 【氏名又は名称】 麒麟麦酒株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100064285

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 佐 藤 一 雄

【選任した代理人】

 【識別番号】 100067079

【弁理士】

【氏名又は名称】 小 野 寺 捷 洋

【選任した代理人】

【識別番号】 100091487

【弁理士】

【氏名又は名称】 中 村 行 孝

【選任した代理人】

【識別番号】 100107342

【弁理士】

【氏名又は名称】 横 田 修 孝

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成11年特許願第 14858号

【出願日】 平成11年 1月22日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 004444

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9815991

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

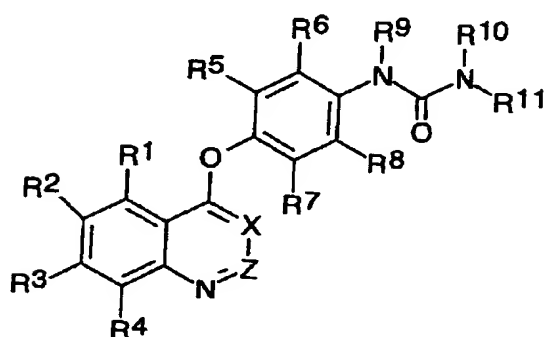
【発明の名称】 キノリン誘導体およびキナゾリン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

【化 1】



(I)

(上記式中、

XおよびZは、それぞれ、CHまたはNを表し、

R¹、R²、およびR³は、同一または異なってもよく、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルケニル基、C₁₋₆アルキニル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルケニル基およびC₁₋₆アルキニル基は、ハロゲン原子、C₁₋₄アルコキシ基、アミノ基（アミノ基は、C₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基により置換されていてもよい）、または飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、

R⁴は、水素原子を表し、

R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₃アルコキシ基、C₁₋₃アルキルチオ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、但し、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸総てが水素原子を表すことはなく、

R^9 および R^{10} は、同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表し、 C_{1-4} アルキル基は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルコキシ基、アミノ基（アミノ基は C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい）、または飽和または不飽和の 3～7 員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、

R^{11} は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルキニル基（ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基および C_{1-6} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基により置換されていてもよい）または $-(CH_2)_m-R^{12}$ （ m は 0～4 の整数を表し、 R^{12} は飽和または不飽和の 3～7 員炭素環式基または複素環式基を表わし、この炭素環式基および複素環式基はハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基により置換されていてもよく、また、他の飽和または不飽和の 3～7 員炭素環または複素環と縮合した二環性であってもよい）を表す）

【請求項 2】

R^1 、 R^9 および R^{10} が水素原子を表す、請求項 1 に記載の化合物。

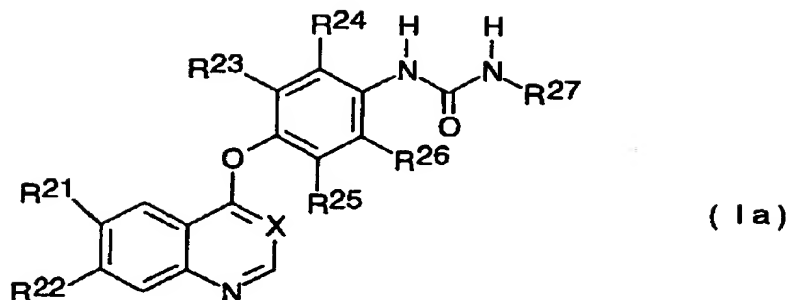
【請求項 3】

X が N または CH を表し、Z が CH を表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 (I a) の化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

【化 2】



(上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

R^{21} および R^{22} は、同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-4} アルコキシ基を表し、 C_{1-4} アルコキシ基は、 C_{1-4} アルコキシ基または飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、

R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} は、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、但し、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} 総てが水素原子を表すことはなく、

R^{27} は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルキニル基 (C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基および C_{1-6} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい) または $-(CH_2)_n-R^{28}$ (n は0~4の整数を表し、 R^{28} は飽和または不飽和の6員炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基はハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよく、また、他の飽和または不飽和の5または6員炭素環または複素環と縮合した二環性であってもよい) を表す)

【請求項 5】

R^{21} および R^{22} が表すことがある C_{1-4} アルコキシ基が、 C_{1-4} アルコキシ基または飽和または不飽和の 6 員炭素環式基または複素環式基により置換されていてよく、

R^{28} が表すことがある飽和または不飽和の 6 員炭素環式基または複素環式基が、他の飽和または不飽和の 6 員炭素環または複素環と縮合した二環性であってもよい、

請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} の少なくとも 1 つがハロゲン原子を表す、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} の少なくとも 1 つが塩素原子を表す、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} の少なくとも 1 つが C_{1-4} アルキル基を表す、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} のうち 2 つがメチル基を表し、残りの 2 つが水素原子を表す、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} の少なくとも 1 つがニトロ基、アミノ基、 C_{1-3} アルコキシ基、または C_{1-3} アルキルチオ基を表す、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 11】

X が N を表し、

R^{21} および R^{22} が、 C_{1-4} アルコキシ基 (C_{1-4} アルコキシ基または飽和または不飽和の 5 または 6 員炭素環式基または複素環式基により置換されていてよい) を表し、

R^{23} 、 R^{24} および R^{25} が水素原子を表し、

R^{26} がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基またはニトロ基を表し、

R^{27} が、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルキニル基 (C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基および C_{1-6} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい) または $-(CH_2)_n-R^{28}$ (n は0または1の整数を表し、 R^{28} はハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す) を表す、請求項4に記載の化合物。

【請求項12】

下記からなる群から選択される化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物：

1. $N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-N'-\{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル\}$ ウレア、
2. $N-\{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル\}-N'-(2-フルオロエチル)$ ウレア、
3. $N-\{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル\}-N'-(2-ピリジルメチル)$ ウレア、
4. $N-アリル-N'-\{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル\}$ ウレア、
5. $N-\{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル\}-N'-プロピル$ ウレア、
6. $N-\{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル\}-N'-(4-フルオロブチル)$ ウレア、
7. $N-\{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル\}-N'-(2-プロピニル)$ ウレア、
8. $N-\{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル\}-N'-エチル$ ウレア、
9. $N-ブチル-N'-\{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル\}$ ウレア、

10. N - (sec-ブチル) - N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2-フルオロフェニル} ウレア、
11. N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2-フルオロフェニル} - N' - イソブチルウレア、
12. N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2-フルオロフェニル} - N' - (1, 2-ジメチルプロピル) ウレア、
13. N - {2-クロロ-4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - N' - プロピルウレア、
14. N - {2-クロロ-4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - N' - (4-フルオロ-2-メチルフェニル) ウレア、
15. N - (5-ブロモ-6-メチル-2-ピリジル) - N' - {2-クロロ-4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、
16. N - {2-クロロ-4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - N' - (5-クロロ-2-ピリジル) ウレア、
17. N - (5-ブロモ-2-ピリジル) - N' - {2-クロロ-4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、
18. N - {2-クロロ-4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - N' - (2-メトキシフェニル) ウレア、
19. N - {2-クロロ-4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - N' - (2-メチルフェニル) ウレア、
20. N - {2-クロロ-4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - N' - (5-メチル-2-ピリジル) ウレア、
21. N - {2-クロロ-4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - N' - (6-メチル-2-ピリジル) ウレア、
22. N - {2-クロロ-4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - N' - (4-メトキシフェニル) ウレア、
23. N - {2-クロロ-4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - N' - (1-ナフチル) ウレア、
24. N - (2, 4-ジフルオロフェニル) - N' - {4 - [(6, 7-ジメト

- キシ-4-キノリル) オキシ] - 2, 3-ジメチルフェニル} ウレア、
25. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2, 3-ジメチルフェニル} - N' - (4-フルオロ-2-メチルフェニル) ウレア、
26. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2, 3-ジメチルフェニル} - N' - (3-フルオロ-2-メトキシフェニル) ウレア、
27. N- (5-ブromo-6-メチル-2-ピリジル) - N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2, 3-ジメチルフェニル} ウレア、
28. N- (5-クロロ-2-ピリジル) - N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2, 3-ジメチルフェニル} ウレア、
29. N- (5-ブromo-2-ピリジル) - N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2, 3-ジメチルフェニル} ウレア、
30. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2, 3-ジメチルフェニル} - N' - (2-メトキシフェニル) ウレア、
31. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2, 3-ジメチルフェニル} - N' - (2-メチルフェニル) ウレア、
32. N- (4-クロロ-2-メチルフェニル) - N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2, 3-ジメチルフェニル} ウレア、
33. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2, 3-ジメチルフェニル} - N' - (2-ピリジル) ウレア、
34. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2, 3-ジメチルフェニル} - N' - (5-メチル-2-ピリジル) ウレア、
35. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2, 3-ジメチルフェニル} - N' - (6-メチル-2-ピリジル) ウレア、
36. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2, 3-ジメチルフェニル} - N' - (4-メトキシフェニル) ウレア、
37. N- (2, 4-ジフルオロフェニル) - N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2, 5-ジメチルフェニル} ウレア、

38. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' -プロピルウレア、
39. N- (4-クロロ-2-メチルフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} ウレア、
40. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' - (4-フルオロ-2-メチルフェニル) ウレア、
41. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' - (3-フルオロ-2-メトキシフェニル) ウレア、
42. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' - (2-メチルフェニル) ウレア、
43. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' - (2-メトキシフェニル) ウレア、
44. N- (5-ブロモ-6-メチル-2-ピリジル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} ウレア、
45. N- (2, 6-ジメトキシ-3-ピリジル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} ウレア、
46. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' - (4-メトキシフェニル) ウレア、
47. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-ニトロフェニル} -N' -プロピルウレア、
48. N- (2, 4-ジフルオロフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-ニトロフェニル} ウレア、
49. N- {3, 5-ジクロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、
50. N- (2, 4-ジフルオロフェニル) -N' - (2-フルオロ-4- { [6-メトキシ-7- (2-モルホリノエトキシ) -4-キノリル] オキシ} フェニル) ウレア、

51. N - (2 - クロロ - 4 - { [6 - メトキシ - 7 - (2 - モルホリノエトキシ) - 4 - キノリル] オキシ} フェニル) - N' - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア、
52. N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N' - (4 - { [6 - メトキシ - 7 - (2 - モルホリノエトキシ) - 4 - キノリル] オキシ} - 2, 5 - ジメチルフェニル) ウレア、
53. N - (4 - { [6 - メトキシ - 7 - (2 - モルホリノエトキシ) - 4 - キノリル] オキシ} - 2, 5 - ジメチルフェニル) - N' - (2 - メトキシフェニル) ウレア、
54. N - (2 - クロロ - 4 - { [6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル] オキシ} フェニル) - N' - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア、
55. N - (2 - クロロ - 4 - { [6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル] オキシ} フェニル) - N' - (2 - メトキシフェニル) ウレア、
56. N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N' - (4 - { [6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル] オキシ} - 2, 3 - ジメチルフェニル) ウレア、
57. N - (4 - { [6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル] オキシ} - 2, 3 - ジメチルフェニル) - N' - (2 - メトキシフェニル) ウレア、
58. N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N' - (4 - { [6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル] オキシ} - 2, 5 - ジメチルフェニル) ウレア、
59. N - (4 - { [6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル] オキシ} - 2, 5 - ジメチルフェニル) - N' - (2 - メトキシフェニル) ウレア、
60. N - (4 - { [7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリル] オキシ} - 2, 3 - ジメチルフェニル) - N' - (2 - メトキシフェニル) ウレ

ア、

61. N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、

62. N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - プロピルウレア、

63. N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - エチルウレア、

64. N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - イソブチルウレア、

65. N-ブチル-N' - {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} ウレア、

66. N-アリル-N' - {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} ウレア、

67. N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - ペンチルウレアおよび

68. N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - (2-プロピニル) ウレア。

【請求項 13】

請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物を有効成分として含む、医薬組成物。

【請求項 14】

腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、およびカポジ肉腫からなる群から選択される疾患の治療に使用される、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の背景】

発明の分野

本発明は、抗腫瘍効果を有するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体に関し

、更に詳細には、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫等の疾患の治療に有効なキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体に関する。

【0002】

背景技術

WO 97 / 1 7 3 2 9 号公報には、抗腫瘍効果を有するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体が記載されている。しかし、WO 97 / 1 7 3 2 9 号公報には、本発明による化合物はもちろんのこと、細胞形態変化への影響は開示されていない。

【0003】

【発明の概要】

本発明者らは、キノリン誘導体およびキナゾリン誘導体の一群が、抗腫瘍効果を有するのみならず、細胞形態への影響が小さいことを見い出した。

【0004】

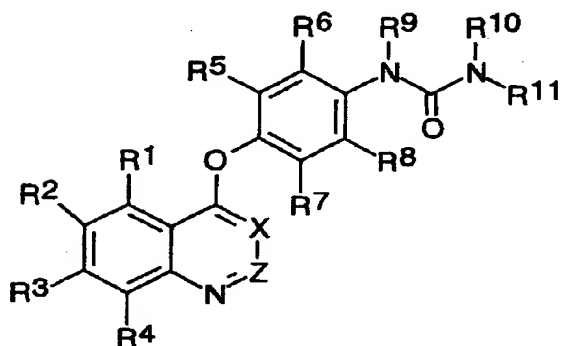
本発明は、抗腫瘍活性を有しかつ細胞形態への影響が小さい化合物の提供をその目的とする。細胞形態の巨大化作用は組織障害誘発作用とも捉えられる。

【0005】

本発明による化合物は、下記式 (I) の化合物、またはそれらの薬学上許容される塩もしくは溶媒和物である。

【0006】

【化 3】



(I)

(上記式中、

XおよびZは、それぞれ、CHまたはNを表し、

R^1 、 R^2 、および R^3 は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルキニル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルケニル基および C_{1-6} アルキニル基は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルコキシ基、アミノ基（アミノ基は、 C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい）、または飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、

R^4 は、水素原子を表し、

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、但し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 総てが水素原子を表すことはなく、

R^9 および R^{10} は、同一または異なっているいてもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表し、 C_{1-4} アルキル基は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルコキシ基、アミノ基（アミノ基は C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい）、または飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、

R^{11} は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルキニル基（ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基および C_{1-6} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基により置換されていてもよい）または $-(CH_2)_m-R^{12}$ （ m は0～4の整数を表し、 R^{12} は飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基を表わし、この炭素環式基および複素環式基はハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基により置換されていてもよく、また、他の飽和または不飽和の3～7員炭素環または複素環と縮合した二環性であってもよい）を表す）

本発明による化合物は、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫、固形癌等の治療に有用である。

【0007】

【発明の具体的説明】

化合物

本明細書において、基または基の一部としての「C₁₋₆アルキル」、「C₁₋₆アルコキシ」、「C₁₋₆アルケニル」および「C₁₋₆アルキニル」という語は、基が直鎖または分枝鎖の炭素数1～6、好ましくは1～4、のアルキル基、アルコキシ基、アルケニル基およびアルキニル基を意味する。

【0008】

C₁₋₆アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルが挙げられる。

【0009】

C₁₋₆アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシが挙げられる。

【0010】

C₁₋₆アルケニルの例としては、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基が挙げられる。

【0011】

C₁₋₆アルキニルの例としては、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基が挙げられる。

【0012】

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

【0013】

飽和または不飽和の3～7員炭素環または複素環は、好ましくは、5～7員、更に好ましくは、5または6員、の飽和または不飽和の炭素環または複素環であることができる。

【0014】

飽和または不飽和の3～7員炭素環式基の例としては、フェニル基、シクロヘプチル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基が挙げられる。

【0015】

飽和または不飽和の3～7員複素環は、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される異種原子を一個以上含む。ここで、異種原子とは、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子を意味する。飽和または不飽和の3～7員複素環式基の例としては、ピリジル基、ピペリジノ基、モルホリノ基、ピペリジニル基、モルホリニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピラゾリル基が挙げられる。

【0016】

R^{12} および R^{28} が表すことがある飽和または不飽和の複素環式基は他の飽和または不飽和の複素環と縮合して二環を形成していてもよく、この様な縮合環式基としては、ナフチル基、インダニル基、キノリル基、キナゾリニル基が挙げられる。

【0017】

R^1 、 R^2 、および R^3 は、好ましくは、水素原子または置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基を表す。 C_{1-4} アルコキシ基は、好ましくは、メトキシ基、飽和または不飽和の6員炭素環式基（更に好ましくは、フェニル基）、または飽和または不飽和の窒素原子および／または酸素原子を含む5または6員複素環式基（更に好ましくは、モルホリノ基）で置換されていてもよい。

【0018】

R^1 、 R^2 および R^3 の好ましい組み合わせとしては、

R^1 が水素原子を表し、 R^2 および R^3 が C_{1-4} アルコキシ基を表す場合、および

R^1 が水素原子を表し、 R^2 が C_{1-4} アルコキシ基を表し、 R^3 が、 C_{1-4} アルコキシ基（更に好ましくは、メトキシ基）、飽和または不飽和の5または6員炭素環式基（更に好ましくは、フェニル基）、または飽和または不飽和の窒素原子および／または酸素原子を含む5または6員複素環式基（更に好ましくは、モルホ

リノ基) により置換された C_{1-4} アルコキシ基を表す場合、
が挙げられる。

【 0 0 1 9 】

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 の好ましい組み合わせとしては、
 R^5 、 R^6 および R^7 が水素原子を表し、 R^8 がハロゲン原子 (更に好ましくは塩素原子) を表す場合、
 R^5 および R^6 が水素原子を表し、 R^7 および R^8 が C_{1-4} アルキル基 (更に好ましくはメチル基) を表す場合、
 R^5 および R^8 が水素原子を表し、 R^6 および R^7 が C_{1-4} アルキル基 (更に好ましくはメチル基) を表す場合、
 R^5 、 R^7 および R^8 が水素原子を表し、 R^6 がニトロ基またはアミノ基を表す場合、
が挙げられる。

【 0 0 2 0 】

R^9 および R^{10} は、好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、またはベンジル基を表し、更に好ましくはともに水素原子を表す。

【 0 0 2 1 】

R^{11} が表すことがある $-(CH_2)_m-R^{12}$ において、 m は好ましくは 0 ~ 2 の整数、更に好ましくは、0 または 1 を表す。 R^{12} の好ましい例としては、置換されていてもよい飽和または不飽和の 6 員炭素環式基 (更に好ましくは、フェニル基) および置換されていてもよい飽和または不飽和の窒素原子および / または酸素原子を含む 6 員複素環式基 (更に好ましくは、ピリジル基) が挙げられる。

式 (I) の化合物の好ましい群としては、 R^1 、 R^9 および R^{10} が水素原子を表す化合物が挙げられる。

【 0 0 2 2 】

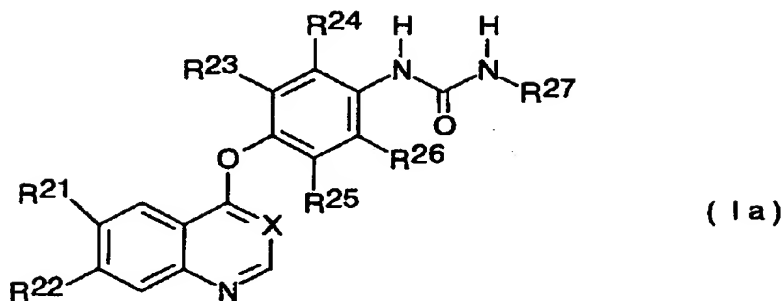
式 (I) の化合物の好ましい群としては、 X が N または CH を表し、 Z が CH を表す化合物が挙げられる。

【0023】

式(I)の化合物の好ましい群としては、また、式(Ia)の化合物が挙げられる。

【0024】

【化4】



(上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

R^{21} および R^{22} は、同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-4} アルコキシ基を表し、 C_{1-4} アルコキシ基は、 C_{1-4} アルコキシ基または飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、

R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} は、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、但し、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} 総てが水素原子を表すことはなく、

R^{27} は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルキニル基(C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基および C_{1-6} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい)または $-(CH_2)_n-R^{28}$ (n は0~4の整数を表し、 R^{28} は飽和または不飽和の6員炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基はハロゲン原子、C

C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよく、また、他の飽和または不飽和の5または6員炭素環または複素環と縮合した二環性であってもよい)を表す)

R^{21} および R^{22} は、好ましくは、水素原子または置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基を表す。 C_{1-4} アルコキシ基は、好ましくは、 C_{1-4} アルコキシ基または飽和または不飽和の6員炭素環式基または複素環式基により、更に好ましくは、メトキシ基、飽和または不飽和の6員炭素環式基（特に、フェニル基）、または飽和または不飽和の窒素原子および/または酸素原子を含む6員複素環式基（特に、モルホリノ基）により、置換されていてもよい。

【0025】

R^{21} および R^{22} の更に好ましい組み合わせとしては、
 R^{21} および R^{22} が C_{1-4} アルコキシ基を表す場合、および
 R^{21} が C_{1-4} アルコキシ基を表し、 R^{22} が、メトキシ基、フェニル基、またはモルホニル基により置換された C_{1-4} アルコキシ基を表す場合、
 が挙げられる。

【0026】

R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} の好ましい組み合わせとしては、
 R^{23} 、 R^{24} および R^{25} が水素原子を表し、 R^{26} がハロゲン原子（更に好ましくは塩素原子）を表す場合、
 R^{23} および R^{24} が水素原子を表し、 R^{25} および R^{26} が C_{1-4} アルキル基（更に好ましくはメチル基）を表す場合、
 R^{23} および R^{26} が水素原子を表し、 R^{24} および R^{25} が C_{1-4} アルキル基（更に好ましくはメチル基）を表す場合、
 R^{23} 、 R^{25} および R^{26} が水素原子を表し、 R^{24} がニトロ基、アミノ基、 C_{1-3} アルコキシ基、または C_{1-3} アルキルチオ基を表す場合、
 が挙げられる。

【0027】

R^{27} が表すことがある $-(CH_2)_n-R^{28}$ において、 n は好ましくは0~2の整数、更に好ましくは、0または1を表す。 R^{28} の好ましい例としては、置換

されていてもよいフェニル基および置換されていてもよい飽和または不飽和の窒素原子および／または酸素原子を含む 6 員複素環式基（更に好ましくは、ピリジル基）が挙げられる。 R^{28} が表すことがある飽和または不飽和の 6 員炭素環式基または複素環式基は、好ましくは、他の飽和または不飽和の 6 員炭素環または複素環と縮合した二環性であってもよい。

【 0 0 2 8 】

式 (I a) の化合物の好ましい例としては、

X が N を表し、

R^{21} および R^{22} が、 C_{1-4} アルコキシ基 (C_{1-4} アルコキシ基または飽和または不飽和の 5 または 6 員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい) を表し、

R^{23} 、 R^{24} および R^{25} が水素原子を表し、

R^{26} がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基またはニトロ基、更に好ましくは塩素原子、を表し、

R^{27} が、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルキニル基 (C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基および C_{1-6} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい) または $-(CH_2)_n-R^{28}$ (n は 0 または 1 の整数を表し、 R^{28} はハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す)、更に好ましくは、置換されていてもよい C_{3-4} アルキル基、 C_{3-4} アルケニル基、または C_{3-4} アルキニル基、を表す化合物、が挙げられる。

【 0 0 2 9 】

本発明による化合物の特に好ましい例としては、下記の化合物が挙げられる：

1. $N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-N'-\{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル\}$ ウレア、
2. $N-\{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル\}-N'-(2-フルオロエチル)$ ウレア、

3. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - (2-ピリジルメチル) ウレア、
4. N-アリル-N' - {4 [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} ウレア、
5. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' -プロピルウレア、
6. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - (4-フルオロブチル) ウレア、
7. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - (2-プロピニル) ウレア、
8. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' -エチルウレア、
9. N-ブチル-N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} ウレア、
10. N- (sec-ブチル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} ウレア、
11. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' -イソブチルウレア、
12. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - (1, 2-ジメチルプロピル) ウレア、
13. N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' -プロピルウレア、
14. N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (4-フルオロ-2-メチルフェニル) ウレア、
15. N- (5-ブロモ-6-メチル-2-ピリジル) -N' - {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、
16. N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (5-クロロ-2-ピリジル) ウレア、
17. N- (5-ブロモ-2-ピリジル) -N' - {2-クロロ-4- [(6,

- 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、
18. N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (2-メトキシフェニル) ウレア、
19. N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (2-メチルフェニル) ウレア、
20. N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (5-メチル-2-ピリジル) ウレア、
21. N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (6-メチル-2-ピリジル) ウレア、
22. N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (4-メトキシフェニル) ウレア、
23. N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (1-ナフチル) ウレア、
24. N- (2, 4-ジフルオロフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} ウレア、
25. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (4-フルオロ-2-メチルフェニル) ウレア、
26. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (3-フルオロ-2-メトキシフェニル) ウレア、
27. N- (5-ブromo-6-メチル-2-ピリジル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} ウレア、
28. N- (5-クロロ-2-ピリジル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} ウレア、
29. N- (5-ブromo-2-ピリジル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} ウレア、
30. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (2-メトキシフェニル) ウレア、

31. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (2-メチルフェニル) ウレア、
32. N- (4-クロロ-2-メチルフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} ウレア、
33. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (2-ピリジル) ウレア、
34. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (5-メチル-2-ピリジル) ウレア、
35. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (6-メチル-2-ピリジル) ウレア、
36. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (4-メトキシフェニル) ウレア、
37. N- (2, 4-ジフルオロフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} ウレア、
38. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' - プロピルウレア、
39. N- (4-クロロ-2-メチルフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} ウレア、
40. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' - (4-フルオロ-2-メチルフェニル) ウレア、
41. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' - (3-フルオロ-2-メトキシフェニル) ウレア、
42. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' - (2-メチルフェニル) ウレア、
43. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' - (2-メトキシフェニル) ウレア、
44. N- (5-ブロモ-6-メチル-2-ピリジル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} ウレア

45. N - (2, 6 - ジメトキシ - 3 - ピリジル) - N' - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2, 5 - ジメチルフェニル} ウレア、
46. N - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2, 5 - ジメチルフェニル} - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア、
47. N - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - ニトロフェニル} - N' - プロピルウレア、
48. N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N' - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - ニトロフェニル} ウレア、
49. N - {3, 5 - ジクロロ - 4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル} - N' - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア、
50. N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N' - (2 - フルオロ - 4 - { [6 - メトキシ - 7 - (2 - モルホリノエトキシ) - 4 - キノリル] オキシ} フェニル) ウレア、
51. N - (2 - クロロ - 4 - { [6 - メトキシ - 7 - (2 - モルホリノエトキシ) - 4 - キノリル] オキシ} フェニル) - N' - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア、
52. N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N' - (4 - { [6 - メトキシ - 7 - (2 - モルホリノエトキシ) - 4 - キノリル] オキシ} - 2, 5 - ジメチルフェニル) ウレア、
53. N - (4 - { [6 - メトキシ - 7 - (2 - モルホリノエトキシ) - 4 - キノリル] オキシ} - 2, 5 - ジメチルフェニル) - N' - (2 - メトキシフェニル) ウレア、
54. N - (2 - クロロ - 4 - { [6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル] オキシ} フェニル) - N' - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア、
55. N - (2 - クロロ - 4 - { [6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル] オキシ} フェニル) - N' - (2 - メトキシフェニル) ウレア、

56. N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-(4-{[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ}-2, 3-ジメチルフェニル)ウレア、

57. N-(4-{[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ}-2, 3-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア、

58. N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-(4-{[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ}-2, 5-ジメチルフェニル)ウレア、

59. N-(4-{[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ}-2, 5-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア、

60. N-(4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2, 3-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア、

61. N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル}-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア、

62. N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル}-N'-プロピルウレア、

63. N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル}-N'-エチルウレア、

64. N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル}-N'-イソブチルウレア、

65. N-ブチル-N'-(2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル)ウレア、

66. N-アリル-N'-(2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル)ウレア、

67. N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル}-N'-ペンチルウレアおよび

68. N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - (2-プロピニル) ウレア。

【0030】

本発明による化合物の更に好ましい例としては、下記の化合物が挙げられる：

13. N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' -プロピルウレア

18. N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (2-メトキシフェニル) ウレア

28. N- (5-クロロ-2-ピリジル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} ウレア

37. N- (2, 4-ジフルオロフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} ウレア

62. N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' -プロピルウレア。

【0031】

本発明による化合物はその薬学上許容される塩とすることができる。好ましい例としてはナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酢酸、リンゴ酸、乳酸、アスコルビン酸のような有機酸塩、およびグリシン塩、フェニルアラニン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などが挙げられる。

【0032】

本発明による化合物は、また、溶媒和物（例えば、水和物）とすることができる。

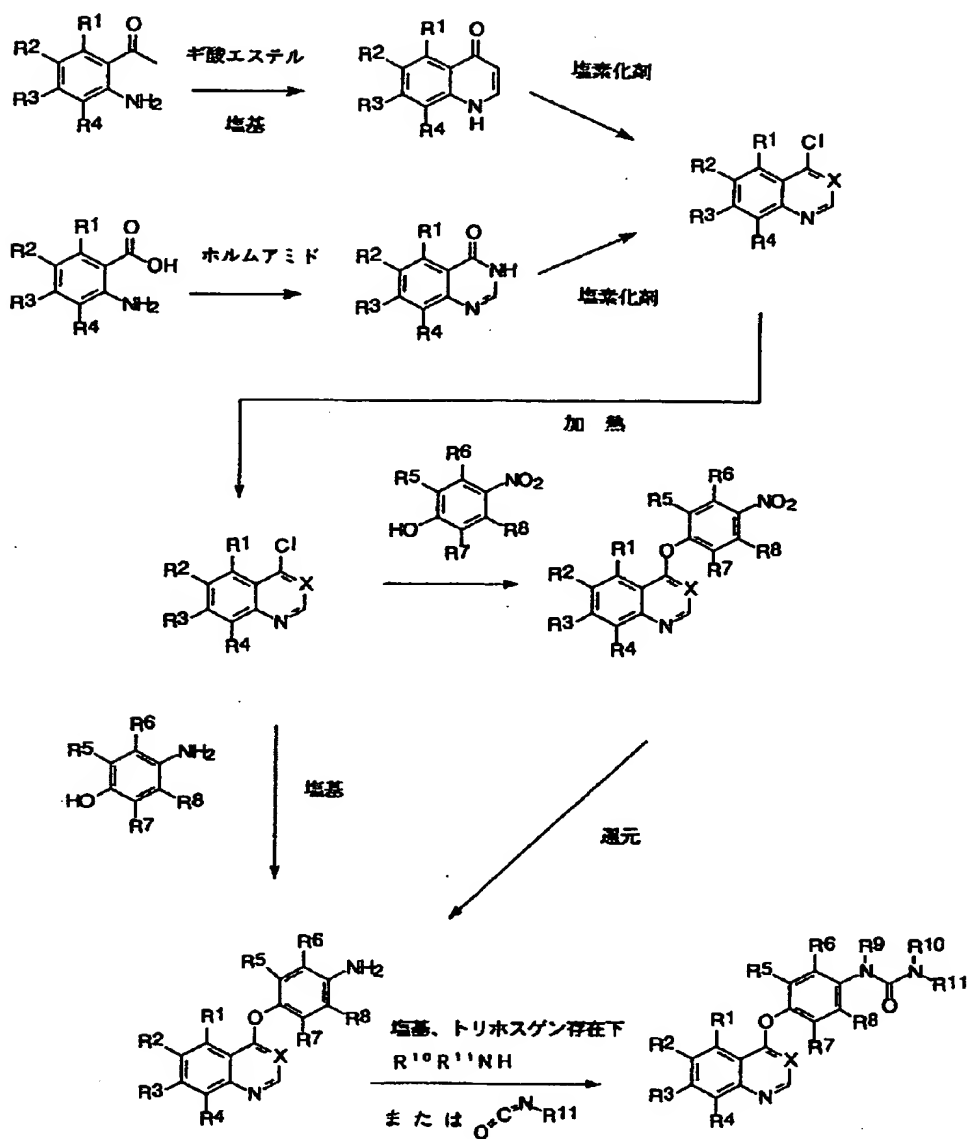
【0033】

化合物の製造

本発明の化合物は、例えば下記のスキームにしたがって製造できる。

【0034】

【化5】



本発明による化合物の合成に必要な出発物質は市販されているか、または常法によって製造できる。例えば、4-クロロキノリン誘導体は、Org. Synth. Col. Vol. 3, 272 (1955)、Acta Chim. Hung., 112, 241 (1983)またはW098/47873に記載されるような慣用手段によって合成することができる。また、4-クロロキナゾリン誘導体は、J. Am. Chem. Soc., 68, 1299 (1946)、J. Am. Chem. Soc., 68, 1305 (1946)に記載されるような慣用手段によって合成することができる。

【0035】

次に適当な溶媒中または無溶媒中において、ニトロフェノールに対し4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作用させ、4-(ニトロフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を合成した後、適当な溶媒（例えばN,N-ジメチルホルムアミド）中、触媒（例えば水酸化パラジウム-炭素、パラジウム-炭素）の存在下、水素雰囲気下において攪拌すると4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得られる。あるいはまた、アミノフェノールに対し塩基（例えば水素化ナトリウム）の存在下、4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作用させると4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得られる。得られた誘導体とアルデヒドあるいはケトンを反応させ、イミン形成後にシアノ水素化ホウ素ナトリウム等により還元することにより、R⁹に置換基を導入することができる。

【0036】

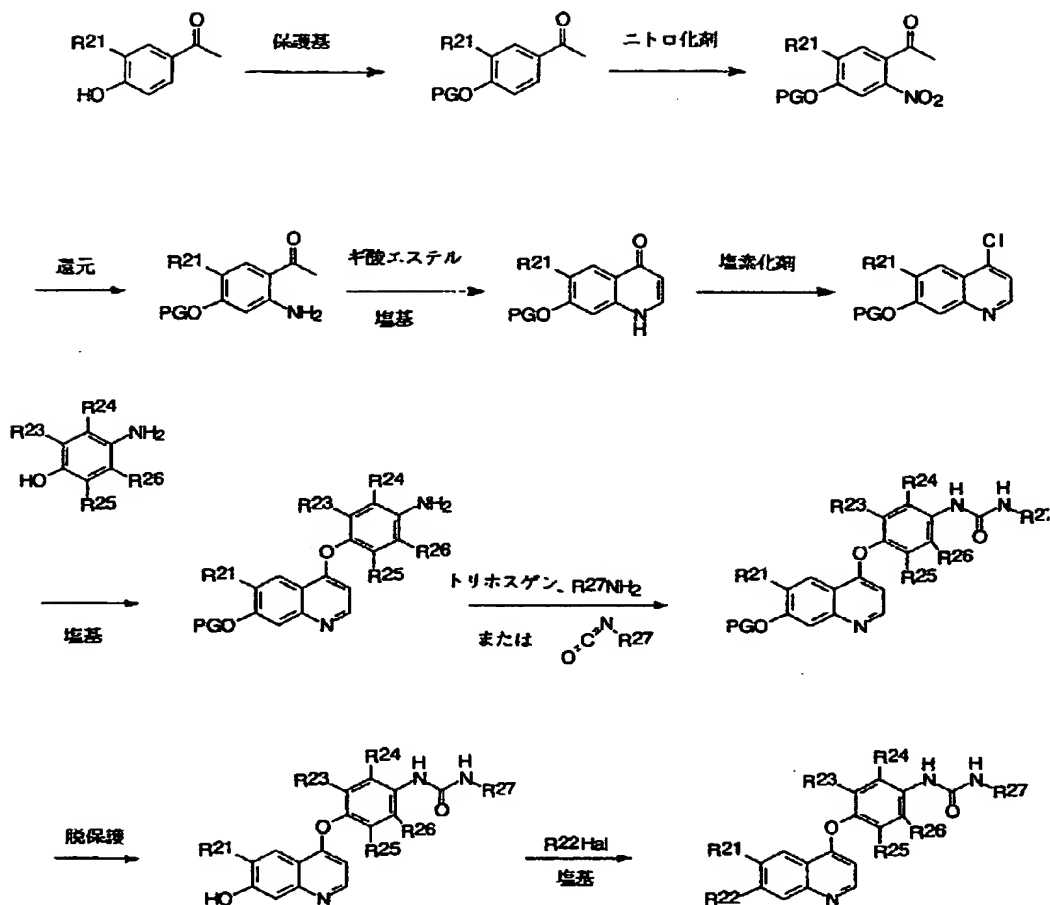
これらを公知の方法にしたがってイソシアナート誘導体 ($O=C=N-R^{11}$) を作用させるか、または塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下トリホスゲン添加後に芳香族アミンまたはアルキルアミン ($R^{10}R^{11}NH$) を作用することにより本発明による化合物を製造できる。ウレア部分の置換基 (R^9 および R^{10}) は、 R^9 および R^{10} が水素原子であるウレア誘導体に塩基存在下、適当なアルキル化剤を作用させることによっても導入できる。

【0037】

また、例えばキノリン環の7位に特定の置換基を有する誘導体は、下記のスキームに従って製造できる。

【0038】

【化6】



エノキシ) キノリン誘導体を得られる。得られた誘導体に公知の方法に従いイソシアナート誘導体 ($O=C=N-R^{27}$) を作用させるか、あるいはトリホスゲン処理後に芳香族アミンまたはアルキルアミン ($R^{27}NH_2$) を作用させることによりウレアを合成することができる。次いでキノリン環上の7位の水酸基の保護基 (PG) を外し、塩基の存在下ハロゲン化アルキル ($R^{22}Hal$) を作用させることにより7位が特定の置換基により置換された誘導体を製造できる。

【0039】

化合物の用途／医薬組成物

本発明による化合物は、インビボにおいて腫瘍増殖抑制作用を有する（薬理試験例3参照）。

【0040】

本発明による化合物は、また、インビトロにおいて血管内皮細胞をVEGF (Vascular endothelial growth factor) で刺激したときに起こるMAPK (mitogen-activated protein kinase) の活性化を阻害する（薬理試験例1参照）。血管内皮細胞をVEGFで刺激すると受容体下流のシグナル伝達系によりMAPKが活性化され、リン酸化されたMAPKの上昇が認められる (Abedi, H. and Zachary, I., J. Biol. Chem., 272, 15442-15451 (1997))。MAPKの活性化は血管新生における血管内皮細胞の増殖に重要な役割を担うことが知られている (Mernies, J. et al., Cell Growth & Differ., 8: 3-10 (1997); Ferrara, N. and Davis-Smyth, T., Endocr. Rev., 18, 4-25 (1997))。従って本発明による化合物は血管新生抑制作用を有する。

【0041】

病態部位における血管新生は、主として、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫のような疾患、並びに固形癌の転移と深く結びついている (Forkman, J. Nature Med. 1: 27-31 (1995); Bicknell, R., Harris, A. L. Curr. Opin. Oncol. 8: 60-65 (1996))。従って、本発明による化合物は、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫のような疾患、並びに固形癌の転移の治療に用いることができる。

【 0 0 4 2 】

本発明による化合物は、細胞形態へ与える影響が小さい（薬理試験例 2 参照）。従って、本発明による化合物は、生体に投与した場合、安全性に非常に優れている。

【 0 0 4 3 】

本発明のもう一つの面によれば、本発明による化合物を含む医薬組成物が提供される。本発明による医薬組成物は腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫のような疾患、並びに固形癌の転移の治療に用いることができる。

【 0 0 4 4 】

本発明の化合物を有効成分とする医薬組成物は、経口および非経口（例えば、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。従って、本発明による化合物を有効成分とする医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型とされる。

【 0 0 4 5 】

具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤などが挙げられ、非経口剤としては、注射剤、坐剤、テープ剤、軟膏剤などが挙げられる。

【 0 0 4 6 】

これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤などを用いて常法により製造することができる。

【 0 0 4 7 】

賦形剤としては、例えば乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロースなどが、崩壊剤としては例えばデンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンなどが、結合剤としては例えばジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが、滑沢剤としては、例えば

タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油などがそれぞれ挙げられる。

【0048】

また、上記注射剤は、必要により緩衝剤、pH調整剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加して製造することができる。

【0049】

本発明による医薬組成物中、本発明による化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常全組成物中0.5～50重量%、好ましくは、1～20重量%である。

【0050】

投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、例えば0.1～100mg/kg、好ましくは1～50mg/kgの範囲であり、これを1日1回または数回に分けて投与する。

【0051】

【実施例】

以下本発明を下記例により説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0052】

製造例1：2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]
アニリン

ジメチルスルホキシド(10ml)に水素化ナトリウム(60w%、0.72g)を加え、50℃で30分攪拌後室温にし、4-アミノ-3-クロロフェノール塩酸塩(1.61g)を加え室温で10分攪拌した。次に4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(1.00g)を加え100℃で一晩攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さにメタノールを加え、析出した結晶を吸引ろ取し、表題の化合物を0.89g、収率60%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 6.44 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.15 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

【0053】

製造例 2 : 4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルアニリン

ジメチルスルホキシド (10 ml) に水素化ナトリウム (60 w%, 0.72 g) を加え、50℃で30分攪拌後室温にし、4-アミノ-2, 3-ジメチルフェノール塩酸塩 (1.55 g) を加え室温で10分攪拌した。次に4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (1.00 g) を加え100℃で一晩攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さにメタノールを加え、析出した結晶を吸引ろ取し、表題の化合物を0.94 g、収率65%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.07 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.25 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.42 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

【0054】

製造例 3 : 4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルアニリン

ジメチルスルホキシド (10 ml) に水素化ナトリウム (60 w%, 0.36 g) を加え、50℃で30分攪拌後室温にし、4-アミノ-2, 5-ジメチルフェノール (1.23 g) を加え室温で10分攪拌した。次に4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (1.00 g) を加え100℃で一晩攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム

水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／アセトン（1／1）で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を得た。

【0055】

製造例 4 : 3, 5-ジクロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン

ジメチルスルホキシド（10 ml）に水素化ナトリウム（60 w%、0.36 g）を加え、50℃で30分攪拌後室温にし、4-アミノ-2, 6-ジクロロフェノール（1.59 g）を加え室温で10分攪拌した。次に4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン（1.00 g）を加え100℃で一晩攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／アセトン（1／1）で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を0.35 g、収率22%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 3.84 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.28 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

【0056】

製造例 5 : 4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-ニトロアニリン

ジメチルスルホキシド（15 ml）に水素化ナトリウム（60 w%、0.54 g）を加え、70℃で30分攪拌後室温にし、4-アミノ-3-ニトロフェノール（2.07 g）を加え室温で10分攪拌した。次に4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン（1.50 g）を加え100℃で4時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／アセトン（1／1）で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を0.53 g、収率23%で得た。

【0057】

製造例 6 : 1- [2-アミノ-4- (ベンジルオキシ) -5-メトキシフェニル]
]-1-エタノン

1- (4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) -1-エタノン (20 g)、炭酸カリウム (18.3 g)、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (4.45 g)、ベンジルブロミド (17.3 ml) を N, N-ジメチルホルムアミド (300 ml) に溶解し 100℃ で 1 時間反応した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さに水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥した。次に、減圧下溶媒を留去して得られた残さ、発煙硝酸 (12.47 ml) を酢酸 (120 ml) に溶解し、室温で 2 時間反応した。0℃ にて水酸化ナトリウム水溶液を加え中性にした後、クロロホルム抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。次に、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、エタノール (1160 ml)、水 (120 ml) に熱をかけて溶解し、塩化アンモニウム (19.2 g)、亜鉛 (101.7 g) を加え、加熱還流を 3 時間した。セライト濾過し、クロロホルム/メタノール (3/1) で洗浄し、減圧下溶媒を留去し、得られた残さを水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にしクロロホルム抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/酢酸エチル (10/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 24.95 g、収率 77% (3 ステップ) で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.51 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 6.12 (s, 2H), 7.15-7.62 (m, 7H)

【0058】

製造例 7 : 7- (ベンジルオキシ) -6-メトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-キノリノン

1- [2-アミノ-4- (ベンジルオキシ) -5-メトキシフェニル] -1-エタノン (24.95 g) をテトラヒドロフラン (450 ml) に溶解し、ナトリウムメトキシド (24.87 g) を加え室温で 1 時間攪拌後、酢酸エチルエス

テル (37.07 ml) を加え室温で2時間攪拌後、水 (150 ml) を加え1晩攪拌した。0℃にて濃硫酸を加え pH 4 にし、水を加えクロロホルム抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (10/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 17.16 g、収率 66% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) : δ 3.84 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 5.97 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.28-7.51 (m, 6H), 7.78 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 11.50-11.75 (br, 1H)

【0059】

製造例 8 : 7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキノリン

7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-キノリノン (17.16 g) にオキシ塩化リン (14.19 ml) を加え、加熱還流を1時間した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さをクロロホルムに溶解し、水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にし、クロロホルム抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 3.82 g、収率 21% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 4.06 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 7.30-7.55 (m, 8H), 8.56 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

【0060】

製造例 9 : 4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,5-ジメチルアニリン

ジメチルスルホキシド (25 ml) に水素化ナトリウム (60 w%, 1.17 g) を加え、60℃で30分攪拌後室温にした。次に4-アミノ-2,5-ジメチルフェノール (4.00 g) を加え室温で10分攪拌後、7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキノリン (4.36 g) を加えた。22時間攪拌後反応液に水を加えクロロホルム抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素

ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さにメタノールを加え懸濁液とした。析出した結晶を吸引ろ取し、表題の化合物を3.04 g、収率52%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.05 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.28 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.28-7.42 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.39 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 401 ($M^+ + 1$)

【0061】

製造例10 : N-(4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,5-ジメチルフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,5-ジメチルアニリン (300 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解した後、2,4-ジフルオロフェニルイソシアナート (200 μ l) を加え、70℃にて1晩攪拌した。反応液を、クロロホルム/アセトン (75/25) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を368 mg、収率88%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.17 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.29 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.76-6.93 (m, 3H), 6.70 (s, 3H), 7.30-7.54 (m, 7H), 7.60 (s, 1H), 8.04-8.12 (m, 1H), 8.44 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

【0062】

製造例11 : N-(4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,5-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)

）ウレア

4- { [7- (ベンジルオキシ) -6-メトキシ-4-キノリル] オキシ} -2, 5-ジメチルアニリン (300 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解した後、2-メトキシフェニルイソシアナート (0.24 ml) を加え、70℃にて1晩攪拌した。反応液を、クロロホルム/アセトン (75/25) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を365 mg、収率89%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.17 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.26 (s, 3H), 6.29 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.86-7.06 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.50-7.56 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 8.11-8.16 (m, 1H), 8.43 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

【0063】

製造例 12 : 4- { [7- (ベンジルオキシ) -6-メトキシ-4-キノリル] オキシ} -2-クロロアニリン

ジメチルスルホキシド (3.6 ml) に水素化ナトリウム (60 w%, 320 mg) を加え、60℃で30分攪拌後室温にした。次に4-アミノ-3-クロロフェノール塩酸塩 (720 mg) を加え室温で10分攪拌後、7- (ベンジルオキシ) -4-クロロ-6-メトキシキノリン (600 mg) を加えた。105℃で22時間攪拌後反応液に水を加えクロロホルム抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さにメタノールを加え懸濁液とした。析出した結晶を吸引ろ取し、表題の化合物を533 mg、収率66%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.42 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J=2.4$ Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.14 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.29-7.

4.2 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H),
7.55 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.3 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 497 ($M^+ + 1$)

【0064】

製造例 13: N-(4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノ
リル] オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル
)ウレア

4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル] オキシ}-
2-クロロアニリン (260 mg) をクロロホルム (10 ml) に溶解した後、
2,4-ジフルオロフェニルイソシアナート (198 mg) を加え室温で2時間
攪拌した。反応液をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲル
クロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を337 mg、収率94%で得
た。

【0065】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.04 (s, 3H), 5.
32 (s, 2H), 6.49 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.86-6.9
6 (m, 3H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.22-7.28 (m,
1H), 7.28-7.41 (m, 3H), 7.45-7.53 (m, 4H),
7.96-8.04 (m, 1H), 8.27 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8
.49 (d, J=5.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 562, 564 ($M^+ + 1$)

【0066】

製造例 14: N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-
キノリル) オキシ] フェニル}-N'-(2,4-ジフルオロフェニル) ウレア

N-(4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル] オキ
シ}-2-クロロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル) ウレア (
215 mg) を、ジメチルホルムアミド (11 ml) に溶解し、パラジウム炭素
(215 mg) を加え、水素雰囲気下室温で1晩攪拌した。反応液に酢酸エチル

(30 ml) を加え、セライト濾過した。溶媒を減圧下留去し、表題の化合物を 174 mg、収率 96% で得た。

【0067】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 6.47 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.01-7.11 (m, 1H), 7.18-7.36 (m, 3H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.98-8.13 (m, 1H), 8.23 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 472 ($M^+ + 1$)

【0068】

製造例 15 : 4- {[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2, 3-ジメチルアニリン

ジメチルスルホキシド (6 ml) に水素化ナトリウム (60 wt%, 0.32 g) を加え、室温で 30 分間攪拌した後、4-アミノ-2, 3-ジメチルフェノール (1.10 g) を加え室温で 10 分間攪拌した。次に 7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキノリン (1.20 g) を加え 110℃ で 6 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (6/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 0.78 g、収率 49% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.87 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.12 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.27-7.51 (m, 7H), 8.31 (d, $J=5.3$ Hz, 1H)

【0069】

製造例 16 : N-(4- {[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノ

リル]オキシ}-2, 3-ジメチルフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア

4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2, 3-ジメチルアニリン (260 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解した後、2, 4-ジフルオロフェニルイソシアナート (121 mg) を加えて室温で一晩反応した。メタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、メタノール洗浄、濾取し、表題の化合物を 219 mg、収率 61% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.99 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.24 (s, 2H), 6.18 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.95-6.98 (m, 2H), 7.25-7.63 (m, 9H), 8.05-8.08 (m, 1H), 8.34-8.36 (m, 2H), 8.79 (s, 1H)

【0070】

製造例 17: 7-(ベンジルオキシ)-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-メトキシキノリン

クロロベンゼン (3 ml) に 7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキノリン (300 mg)、3-フルオロ-4-ニトロフェノール (785 mg) を溶解し、130℃で5時間攪拌した。反応液にクロロホルム、水酸化ナトリウム水溶液を加え1時間攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、ヘキサン/酢酸エチル (1/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 197 mg、収率 47% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.83 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.91 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.29-7.50 (m, 9H), 8.18-8.23 (m, 1H), 8.56 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

【0071】

製造例 18: 4-(4-アミノ-3-フルオロフェニキシ)-6-メトキシ-7

ーキノリロール

7- (ベンジルオキシ) - 4 - (3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) - 6-メトキシキノリン (190 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解し、水酸化パラジウム (40 mg) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (20/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 75 mg、収率 56% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.87 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.29 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.77-6.80 (m, 2H), 6.93-6.99 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.31 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 10.03 (s, 1H)

【0072】

製造例 19: N- (2, 4-ジフルオロフェニル) -N' - {2-フルオロ-4- [(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア

4- (4-アミノ-3-フルオロフェニキシ) - 6-メトキシ-7-キノリロール (70 mg) をクロロホルム (1.5 ml)、N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解した後、2, 4-ジフルオロフェニルイソシアナート (43 mg) を加えて室温で 3 時間反応した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (20/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.94 (s, 3H), 6.47 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.04-7.10 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 8.05-8.15 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.43 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.97-9.03 (m, 2H), 10.10 (s, 1H)

【0073】

製造例20：4-クロロ-6-メトキシ-7-キノリノール

7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキノリン (100 mg)、チオアニソール (300 μ l)、メタンスルホン酸 (25 μ l) をトリフルオロメタンスルホン酸 (1 ml) に溶解し30分間室温で攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さに水酸化ナトリウム水溶液を加え中性にし、ヘキサンを加え懸濁液とした。結晶を吸引ろ取し、表題の化合物を53 mg、収率75%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 3.98 (s, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.47 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 10.37 (br, 1H)

【0074】

製造例21：4-クロロ-6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン

4-クロロ-6-メトキシ-7-キノリノール (50 mg)、炭酸カリウム (40 mg)、ヨウ化テトラ- n -ブチルアンモニウム (9 mg)、2-ブロモエチルメチルエーテル (40 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し70℃で1晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、ヘキサン/アセトン/ジクロロメタン (6/2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を47 mg、収率74%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) : δ 3.49 (s, 3H), 3.88-3.90 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.32-4.35 (m, 2H), 7.35 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.57 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

【0075】

製造例22：2-クロロ-4-{[(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ}アニリン

ジメチルスルホキシド (2 ml) に水素化ナトリウム (60 w%, 153 mg) を加え、60℃で30分攪拌後室温にし、4-アミノ-3-クロロフェノール塩酸塩 (343 mg) を加え室温で10分攪拌した。次にジメチルスルホキシド (2 ml) に溶解した4-クロロ-6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン (254 mg) を加え110℃で一晩攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (7/3) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 3.49 (s, 3H), 3.89-3.91 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 4.33-4.35 (m, 2H), 6.43 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.15 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.47 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

【0076】

製造例 23 : 2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン

ジメチルスルホキシド (40 ml) に水素化ナトリウム (60 w%, 5.80 g) を加え、60℃で30分攪拌後室温にした。次に4-アミノ-3-クロロフェノール塩酸塩 (13.05 g) を加え室温で10分攪拌後、J. Am. Chem. Soc., 68, 1299 (1946)、J. Am. Chem. Soc., 68, 1305 (1946) などに記載されるような慣用手段によって合成したクロロキナゾリン誘導体である、4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (8.14 g) を加えた。110℃で30分攪拌した後、反応液に水を加えクロロホルム抽出した。次いで、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さにメタノールを加え懸濁液とした。析出した結晶を吸引ろ取し、表題の化合物を9.13 g、収率76%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 4.05-4.08 (m, 8H), 6.85 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.00 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.64 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 332 ($M^+ + 1$)

【0077】

製造例 24 : N-ベンジル-N-(2, 4-ジフルオロフェニル) アミン

2, 4-ジフルオロアニリン (2.37 ml)、ベンズアルデヒド (2.36 ml) を溶解したメタノール (46 ml) に硫酸マグネシウム (5.59 g) と少量の酢酸を加え、室温で45分間攪拌した。氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (2.64 g) を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水、酢酸エチルを加え攪拌し、セライトろ過した。有機層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、ヘキサン/アセトン (30/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を3.04 g、収率60%で得た。

【0078】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 4.34 (s, 2H), 6.56-6.82 (m, 3H), 7.25-7.38 (m, 5H)

【0079】

実施例 1 : N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2-フルオロフェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2-フルオロアニリン (100 mg) をトルエン (5.0 ml)、トリエチルアミン (1.0 ml) に加熱溶解した後、ジクロロメタン (1.0 ml) に溶解したトリホスゲン (103 mg) を加えて3分間加熱還流した。次に2, 4-ジフルオロベンジルアミン (54 mg) を加えて、さらに5時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の

化合物を 123 mg、収率 80% で得た。

【0080】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 4.02 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.47 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 5.78–5.90 (m, 1H), 6.46 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.74–6.99 (m, 4H), 7.03–7.14 (m, 1H), 7.35–7.44 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 8.16 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 483 (M^+)

【0081】

実施例 2 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} - N' - (2-フルオロエチル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (100 mg) をトルエン (10 ml)、トリエチルアミン (0.5 ml) に加熱溶解した後、ジクロロメタン (1.0 ml) に溶解したトリホスゲン (47 mg) を加えて 5 分間加熱還流した。次に塩酸 2-フルオロエチルアミン (42 mg) を加えて、さらに 8 時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 93 mg、収率 72% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) : δ 3.40 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.42 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.54 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.28 (dd, $J=2.7$ Hz, $J=11.7$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.47 (br, 1H), 8.48 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 404 (M^++1)

【0082】

実施例 3 : N- { 4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2-フルオロフェニル } -N' - (2-ピリジルメチル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2-フルオロアニリン (100 mg) をトルエン (5 ml) 、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (104 mg) を加えてリフлакスを 5 分間した。次に 2- (アミノメチル) ピリジン (40 μ l) を加え、加熱還流を 2 時間した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) 、クロロホルム (2 ml) を加えケイソウ土に保持し、クロロホルムで抽出した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (8/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 126 mg 、収率 88 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 4.07 (s, 3 H) , 4.09 (s, 3 H) , 4.61 (d, $J=5.4$ Hz, 2 H) , 6.40-6.50 (br, 1 H) , 6.61 (d, $J=5.9$ Hz, 1 H) , 6.92-7.01 (m, 2 H) , 7.21-7.25 (m, 1 H) , 7.36 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) , 7.56 (s, 1 H) , 7.68-7.78 (m, 2 H) , 7.75 (s, 1 H) , 8.27-8.34 (m, 1 H) , 8.49 (d, $J=6.1$ Hz, 1 H) , 8.55 (d, $J=4.1$ Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 448 (M^+)

【0083】

実施例 4 : N-アリル- N' - { 4- [(6, 7ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2-フルオロフェニル } ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2-フルオロアニリン (100 mg) をトルエン (5 ml) 、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (104 mg) を加え、加熱還流を 5 分間した。次にアリルアミン (22 mg) を加えて、さらに加熱還流を 4 時間した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) 、クロロホルム (2 ml) を加えケイソウ土に保持し、クロロホルムで抽出した。減圧下溶媒を留去

して得られた残さを、クロロホルム／アセトン（2／1）で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を125mg、収率98%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 3.91-3.96 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 5.14-5.20 (m, 1H), 5.26-5.33 (m, 1H), 5.58-5.66 (br, 1H), 5.86-5.98 (m, 1H), 6.56 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 6.88-7.01 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.26-8.33 (m, 1H), 8.47 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 397 (M^+)

【0084】

実施例5 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N'-プロピルウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (100mg) をトルエン (10ml)、トリエチルアミン (2ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (104mg) を加えて5分間加熱還流した。次にプロピルアミン (29mg) を加え、40分間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノール (10／1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を89mg、収率71%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.97 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 1.55-1.64 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.11 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.51 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.74-6.76 (m, 1H), 6.91-6.99 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.18-8.23 (m, 1H), 8.49 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 399 (M^+)

【0085】

実施例6 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - (4-フルオロブチル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (100 mg) をトルエン (6 ml)、トリエチルアミン (1.0 ml) に加熱溶解した後、ジクロロメタン (1.0 ml) に溶解したトリホスゲン (104 mg) を加えて5分間加熱還流した。次に

4-フルオロブチルアミン塩酸塩 (55 mg) を加えて、さらに2時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を80 mg、収率55%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.66-1.87 (m, 4 H), 3.33-3.40 (m, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 4.44 (t, $J=5.6$ Hz, 1 H), 4.56 (t, $J=5.7$ Hz, 1 H), 4.90 (t, $J=5.7$ Hz, 1 H), 6.48-6.52 (m, 2 H), 6.93-7.02 (m, 2 H), 7.42 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 8.15 (t, $J=8.9$ Hz, 1 H), 8.50 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 431 (M^+)

【0086】

実施例7 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - (2-プロピニル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (150 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (2 ml) に溶解し、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (156 mg) を加えて10分間加熱還流した。次にプロパルギルアミン (53 mg) を加えて、さらに30分間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム

で抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／アセトン（2／1）で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を164mg、収率87%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 2.49–2.51 (m, 1H), 3.90–3.95 (m, 8H), 6.52 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.89–6.92 (m, 1H), 7.04–7.06 (m, 1H), 7.26–7.29 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.16–8.20 (m, 1H), 8.46–8.49 (m, 2H)

【0087】

実施例 8 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} - N' -エチルウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (100mg) をトルエン (8ml)、トリエチルアミン (1.0ml) に加熱溶解した後、トルエン (1.0ml) に溶解したトリホスゲン (47mg) を加えて5分間加熱還流した。次に塩酸エチルアミン (60mg) を加えて、さらに5時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／アセトン（2／1）で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を70mg、収率53%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.21 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 3.34 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.64 (br, 1H), 6.55 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.89 (dd, $J=2.7\text{Hz}$, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.26 (br, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.28 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 386 ($M^+ + 1$)

【0088】

実施例 9 : N-ブチル-N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (100 mg) をトルエン (8 ml)、トリエチルアミン (1.0 ml) に加熱溶解した後、トルエン (1.0 ml) に溶解したトリホスゲン (47 mg) を加えて5分間加熱還流した。次にブチルアミン (80 mg) を加えて、さらに5時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を117 mg、収率81%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.94 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 3.29 (dd, $J=7.1$ Hz, $J=12.9$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 5.72 (br, 1H), 6.56 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J=2.7$ Hz, $J=11.2$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.30 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J=5.9$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 414 ($M^+ + 1$)

【0089】

実施例 10 : N-(sec-ブチル)-N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (100 mg)、をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (104 mg) を加えて5分間加熱還流した。次に sec-ブチルアミン (48 μ l) を加え、10分間加熱還流した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (8

／2)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を117mg、収率89%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.95 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 1.18 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), 1.47-1.55 (m, 2H), 3.79-3.89 (m, 1H), 4.04 (s, 6H), 5.28 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 6.48 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.89-6.98 (m, 2H), 7.08 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.20-8.24 (m, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 414 ($M^+ + 1$)

【0090】

実施例11 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' -イソブチルウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (100mg) をクロロホルム (5ml)、トリエチルアミン (1ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (104mg) を加えて5分間加熱還流した。次にイソブチルアミン (50 μ l) を加え、10分間加熱還流した。反応液をクロロホルム/アセトン (4/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.94 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 6H), 1.77-1.84 (m, 1H), 3.10-3.13 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.58 (t, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.47 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, H), 6.88-6.97 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.18-8.23 (m, 1H), 8.48 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 414 ($M^+ + 1$)

【0091】

実施例12 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - (1, 2-ジメチルプロピル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2-フルオロアニリン (100 mg)、をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (47 mg) を加えて30分間室温で攪拌した。次に1, 2-ジメチルプロピルアミン (55 μ l) を加え、10分間室温で攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を89 mg、収率65%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.93 (d, $J=2.2$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J=2.4$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.72-1.80 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.91 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 6.91-6.98 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.18-8.23 (m, 1H), 8.49 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 428 ($M^+ + 1$)

[0092]

実施例 13 : N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'-プロピルウレア

2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (100 mg) をクロロホルム (7.5 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (99 mg) を加えて、加熱還流を5分間した。次にn-プロピルアミン (21 mg) を加えて、さらに加熱還流を2時間した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えケイソウ土に保持し、クロロホルムで抽出した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (8/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を145 mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.00 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.58-1.65 (m, 2H), 3.24-3.31 (m, 2H),

4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.91-4.97 (br, 1H), 6.48 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.21 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.25-8.30 (m, 1H), 8.50 (d, J=5.1 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 415, 417 (M⁺)

【0093】

実施例 14 : N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (4-フルオロ-2-メチルフェニル) ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (122 mg)、をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 4-フルオロ-2-メチルアニリン (126 μ l) を加え、2 時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 142 mg、収率 79% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2.37 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.31 (s, 1H), 6.47 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.97-7.06 (m, 3H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.19 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 8.35 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J=5.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 482, 484 (M⁺+1)

【0094】

実施例 15 : N- (5-ブromo-6-メチル-2-ピリジル) -N' - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (122 mg)、をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に

溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 6-アミノ-3-ブロモ-2-メチルピリジン (208 mg) を加え、2 時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 155 mg、収率 77% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.69 (s, 3H), 4.06 (s, 6H), 6.53 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.30 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.49 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 11.92 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 543, 545, 547 ($M^+ + 1$)

【0095】

実施例 16 : N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - N' - (5-クロロ-2-ピリジル) ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (122 mg)、をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 2-アミノ-5-クロロピリジン (143 mg) を加え、2 時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 148 mg、収率 82% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.53 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.31 (d, $J=2.7$ Hz, 1H)

7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 8.28 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.50-8.53 (m, 2H), 8.92 (s, 1H), 12.11 (brs, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) 485, 487, 489: (M⁺+1)

【0096】

実施例 17: N-(5-ブロモ-2-ピリジル)-N'-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア

2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (122 mg)、をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 2-アミノ-5-ブロモピリジン (192 mg) を加え、2 時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 108 mg、収率 55% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.53 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.30 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.77-7.80 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.39 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.4 Hz, 1H), 12.09 (brs, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 529, 531, 533 (M⁺+1)

【0097】

実施例 18: N-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア

2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン

(100 mg) をクロロホルム (10 ml) に溶解し、2-メトキシフェニルイソシアナート (54 mg) を加えて 60℃ で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (6/4) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 111 mg、収率 77% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 3.85 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.50 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.90-7.15 (m, 4H), 7.23 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.05-8.07 (m, 1H), 8.34 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 480, 482 (M^++1)

【0098】

実施例 19 : N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (2-メチルフェニル) ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (122 mg) をクロロホルム (10 ml) に溶解し、o-トルイルイソシアナート (59 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、少量のクロロホルムに溶解し、そこに多量のエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、表題の化合物を 59 mg、収率 34% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.38 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.22 (s, 1H), 6.47 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.18 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.46 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.37 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 464, 466 (M^++1)

【0099】

実施例20：N-〔2-クロロ-4-〔(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ〕フェニル〕-N'-(5-メチル-2-ピリジル)ウレア

2-クロロ-4-〔(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ〕アニリン (122 mg)、をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて30分間室温で攪拌した。次に2-アミノ-5-ピコリン (120 mg) を加え、2時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を119 mg、収率69%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.31 (s, 3H), 4.06 (s, 6H), 6.53 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.29 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.52 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 12.57 (br s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 465, 467 ($M^+ + 1$)

【0100】

実施例21：N-〔2-クロロ-4-〔(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ〕フェニル〕-N'-(6-メチル-2-ピリジル)ウレア

2-クロロ-4-〔(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ〕アニリン (122 mg)、をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて30分間室温で攪拌した。次に6-アミノ-2-ピコリン (120 mg) を加え、2時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を73 mg、収率42%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.57 (s, 3H), 4.06

(s, 6H), 6.54 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.30 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.54-7.59 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.52 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.45 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 465, 467 (M⁺+1)

【0101】

実施例22: N-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア塩酸塩

2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (100mg) をクロロホルム (4ml) に溶解した後、4-メトキシフェニルイソシアナート (60μl) を加えて室温で一晩反応した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さを少量のクロロホルムに溶解した。そこに多量のエーテルを加え、析出した沈殿を吸引濾過し、N-2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル-N'-(4-メトキシフェニル)ウレアを90mg、収率67%で得た。これをメタノール4mlにけん濁し、塩酸-メタノール溶液を加え室温で4時間攪拌後、溶媒を留去すると表題の化合物が得られた。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 3.73 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.90 (d, J=9.3 Hz, 2H), 6.97 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.37-7.41 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.67 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.39 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.82 (d, J=6.6 Hz, 1H), 9.49 (s, 1H)

【0102】

実施例23: N-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(1-ナフチル)ウレア

2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン

(122 mg) をクロロホルム (10 ml) に溶解し、1-ナフチルイソシアナート (75 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、少量のクロロホルムに溶解し、そこに多量のエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、表題の化合物を 105 mg、収率 57% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.44 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.10-7.13 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.55-7.69 (m, 4H), 7.88-7.96 (m, 2H), 8.15 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.38-8.40 (m, 1H), 8.48 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 500, 502 ($M^+ + 1$)

【0103】

実施例 24 : N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2,3-ジメチルフェニル} ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2,3-ジメチルアニリン (710 mg) をクロロホルム (7 ml) に溶解した後、2,4-ジフルオロフェニルイソシアナート (310 μ l) を加えて加熱還流を 1 時間した。そこに多量のエーテルを加え、析出した沈殿を吸引濾過し、表題の化合物を 735 mg、収率 70% で得た。

【0104】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.14 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.27 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.78-6.89 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.03 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.03-8.12 (m, 1H), 8.46 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 480 ($M^+ + 1$)

【0105】

実施例 25 : N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 , 3 - ジメチルフェニル } - N' - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ウレア

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 , 3 - ジメチルアニリン (120 mg) をクロロホルム (10 ml) 、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 4 - フルオロ - 2 - メチルアニリン (126 μ l) を加え、2 時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム / メタノール (91 / 9) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 160 mg 、収率 91 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.12 (s , 3 H) , 2.22 (s , 3 H) , 2.25 (s , 3 H) , 4.05 (s , 3 H) , 4.06 (s , 3 H) , 6.24 (d , $J=5.1$ Hz , 1 H) , 6.33 (s , 1 H) , 6.42 (s , 1 H) , 6.94 - 7.03 (m , 3 H) , 7.43 (s , 1 H) , 7.46 - 7.55 (m , 2 H) , 7.60 (s , 1 H) , 8.43 (d , $J=5.1$ Hz , 1 H)

質量分析値 (ESI-MS , m/z) : 476 ($M^+ + 1$)

【0106】

実施例 26 : N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 , 3 - ジメチルフェニル } - N' - (3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) ウレア

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 , 3 - ジメチルアニリン (120 mg) をクロロホルム (10 ml) 、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 3 - フルオロ - 2 - アニシジン (132 μ l) を加え、2 時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム / メタノール (91 / 9) で展開するシリカ

ゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 23 mg、収率 13% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.15 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.84 (d, $J=1.7$ Hz, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.28 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.72–6.77 (m, 1H), 6.96–7.09 (m, 3H), 7.43 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.02–8.05 (m, 1H), 8.46 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 492 ($M^+ + 1$)

【0107】

実施例 27 : N-(5-ブロモ-6-メチル-2-ピリジル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,3-ジメチルフェニル}
ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,3-ジメチルアニリン (120 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 6-アミノ-3-ブロモ-2-メチルピリジン (208 mg) を加え、2 時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (91/9) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 103 mg、収率 52% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.16 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.32 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.74 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 11.30 (br s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 537, 539 ($M^+ + 1$)

【0108】

実施例 28 : N-(5-クロロ-2-ピリジル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,3-ジメチルフェニル} ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,3-ジメチルアニリン (3.00 g) をクロロホルム (150 ml)、トリエチルアミン (6 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (2.74 g) を加えて室温で30分間攪拌した。次に2-アミノ-5-クロロピリジン (2.38 g) を加えて、さらに室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (20/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を3.4 g、収率77%で得た。

【0109】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.16 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.31 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 7.90 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 11.22 (br s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 479, 481 ($M^+ + 1$)

【0110】

実施例 29 : N-(5-ブロモ-2-ピリジル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,3-ジメチルフェニル} ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,3-ジメチルアニリン (120 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて30分間室温で攪拌した。次に2-アミノ-5-ブロモピリジン (192 mg

)を加え、2時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール(9/1)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。溶媒を留去し、少量のメタノールと多量のエーテルで結晶を析出させ濾取し、表題の化合物を80mg、収率41%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.16 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.31 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.89 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.31 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 8.45 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 8.81 (s, 1H), 11.17 (brs, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 523, 525 (M^++1)

【0111】

実施例30: N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 3-ジメチルフェニル}-N'-(2-メトキシフェニル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 3-ジメチルアニリン(120mg)をクロロホルム(10ml)に溶解し、2-メトキシフェニルイソシアナート(60 μ l)を加えて室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、少量のクロロホルムに溶解し、そこに多量のエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、表題の化合物を131mg、収率75%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.16 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.25 (s, 1H), 6.26 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.85-6.87 (m, 1H), 6.97-7.07 (m, 4H), 7.41 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.15-8.17 (m, 1H), 8.45 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 474 (M^++1)

【0112】

実施例 31 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (2-メチルフェニル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルアニリン (120 mg) をクロロホルム (10 ml) に溶解し、o-トリルイソシアナート (55 μ l) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、少量のクロロホルムに溶解し、そこに多量のエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、表題の化合物を 130 mg、収率 70% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.12 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.23-6.28 (m, 3H), 7.02 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.49 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.63 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 458 ($M^+ + 1$)

【0113】

実施例 32 : N- (4-クロロ-2-メチルフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルアニリン (120 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 4-クロロ-2-メチルアニリン (130 μ l) を加え、2 時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (9/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 136 mg、収率 75% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.14 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.24 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.03 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.19-7.21 (m, 2H), 7.42-7.44 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.65 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.44 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 492, 494 (M^++1)

【0114】

実施例33 : N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (2-ピリジル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルアニリン (120mg) をクロロホルム (10ml)、トリエチルアミン (1ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110mg) を加えて30分間室温で攪拌した。次に2-アミノピリジン (104mg) を加え、一晚加熱還流した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (91/9) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を72mg、収率44%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.16 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.32 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.92-6.98 (m, 2H), 7.04 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.67-7.69 (m, 1H), 7.97 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.25-8.27 (m, 1H), 8.45 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 8.72 (s, 1H), 11.77 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 445 (M^++1)

【0115】

実施例34 : N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (5-メチル-2-ピリジル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルアニリン (120 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて30分間室温で攪拌した。次に2-アミノ-5-ピコリン (120 mg) を加え、2時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (91/9) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を122 mg、収率72%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.15 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.32 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 11.77 (br, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 458 (M^+)

[0116]

実施例35 : N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (6-メチル-2-ピリジル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルアニリン (120 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて30分間室温で攪拌した。次に6-アミノ-2-ピコリン (120 mg) を加え、一晩加熱還流した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (40/60) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を64 mg、収率38%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.16 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.32 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J=8.3$ Hz, 1H)

z, 1H), 6.82 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J=5.1 Hz, 1H), 11.76 (br, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 458 (M⁺)

【0117】

実施例 36 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (4-メトキシフェニル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルアニリン (100 mg) をクロロホルム (4 ml) に溶解した後、4-メトキシフェニルイソシアナート (60 μl) を加えて室温で一晩反応した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さを少量のクロロホルムに溶解した。そこに多量のエーテルを加え、析出した沈殿を吸引濾過し、表題の化合物を 115 mg、収率 78% で得た。

【0118】

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2.02 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 6.46 (d, J=6.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.20-8.23 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 474 (M⁺+1)

【0119】

実施例 37 : N- (2, 4-ジフルオロフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルアニリン (200 mg) をクロロホルム (15 ml) に溶解した後、2, 4-ジフルオロフェニルイソシアナート (88 μl) を加えて加熱還流を 1 時間した。反応液を、クロロホルム/アセトン (4/1) で展開するシリカゲルクロマトグラ

フイーにより精製し、表題の化合物を 287 mg、収率 97% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.17 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.31 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.81-6.95 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.05-8.13 (m, 1H), 8.47 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 479 (M^+)

【0120】

実施例 38 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' -プロピルウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルアニリン (150 mg) をクロロホルム (13 ml)、トリエチルアミン (1.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (151 mg) を加えて、加熱還流を 5 分間した。次に n-プロピルアミン (33 mg) を加えて、さらに加熱還流を 2 時間した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えケイソウ土に保持し、クロロホルムで抽出した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (4/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 178 mg、収率 95% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.94 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.51-1.65 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.21-3.28 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.63-4.69 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.31 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 409 (M^+)

【0121】

実施例 39 : N- (4-クロロ-2-メチルフェニル) -N' - {4- [(6,

7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 5-ジメチルフェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルアニリン (100 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (92 mg) を加えて30分間室温で攪拌した。次に4-クロロ-2-メチルアニリン (44 μ l) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、少量のクロロホルムに溶解し、そこに多量のエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、表題の化合物を118 mg、収率78%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.16 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.28 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.22-7.23 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 8.45 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 492, 494 ($M^+ + 1$)

【0122】

実施例40 : N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 5-ジメチルフェニル} -N' - (4-フルオロ-2-メチルフェニル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルアニリン (100 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (92 mg) を加えて30分間室温で攪拌した。次に4-フルオロ-2-メチルアニリン (42 μ l) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、少量のクロロホルムに溶解させ、そこに多量のエー

テルを加えた。析出した結晶を濾取し、表題の化合物を 108 mg、収率 74% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.15 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.24 (s, 2H), 6.28 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.96-7.00 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 476 (M^++1)

【0123】

実施例 41 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' - (3-フルオロ-2-メトキシフェニル) ウレ
ア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルアニリン (100 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (92 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 3-フルオロ-o-アニシジン (44 μl) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 126 mg、収率 83% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.16 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.83 (d, $J=1.7\text{ Hz}$, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.31 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.74-6.79 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.02-8.04 (m, 1H), 8.48 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 492 (M^++1)

【0124】

実施例 42 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' - (2-メチルフェニル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルアニリン (100 mg) をクロロホルム (10 ml) に溶解し、o-トリルイソシアナート (46 μ l) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 111 mg、収率 79% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.12 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.27 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.63 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.43 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 458 ($M^+ + 1$)

【0125】

実施例 43 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' - (2-メトキシフェニル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルアニリン (100 mg) をクロロホルム (10 ml) に溶解し、2-メトキシフェニルイソシアナート (49 μ l) を加えて一晩加熱還流した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.14 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.31 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.84-6.87 (m, 1

H), 6.95-7.03 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.46 (d, J=5.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 474 ($M^+ + 1$)

【0126】

実施例 44 : N-(5-ブロモ-6-メチル-2-ピリジル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,5-ジメチルフェニル}
ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,5-ジメチルアニリン (100 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (92 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 6-アミノ-3-ブロモ-2-メチルピリジン (69 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、少量のクロロホルムに溶解し、そこに多量のエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、表題の化合物を 80 mg、収率 48% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.18 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s,

3H), 6.34 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.74 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.4 Hz, 1H), 11.17 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 537, 539 ($M^+ + 1$)

【0127】

実施例 45 : N-(2,6-ジメトキシ-3-ピリジル)-N'-{4-[(6

， 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2, 5-ジメチルフェニル} ウレ
ア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2, 5-ジメチルアニリン (100 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (92 mg) を加えて30分間室温で攪拌した。次に3-アミノ-2, 6-ジメトキシピリジン (70 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、少量のクロロホルムに溶解し、そこに多量のエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、表題の化合物を124 mg、収率79%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.17 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.31 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 505 ($M^+ + 1$)

【0128】

実施例 46 : N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2, 5-ジメチルフェニル} -N' - (4-メトキシフェニル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2, 5-ジメチルアニリン (100 mg) をクロロホルム (4 ml) に溶解した後、4-メトキシフェニルイソシアナート (60 μ l) を加えて室温で一晩反応した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さを少量のクロロホルムに溶解した。そこに多量のエーテルを加え、析出した沈殿を吸引濾過し、表題の化合物を110 mg、収率74%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.07 (s, 3H), 2.26

(s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.39 (d, J=6.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.36 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.55 (br, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.19 (br, 1H), 8.27 (d, J=6.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 474 ($M^+ + 1$)

【0129】

実施例 47 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-ニトロフェニル} -N' -プロピルウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-ニトロアニリン (150 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (144 mg) を加えて、加熱還流を5分間した。次にn-プロピルアミン (31 mg) を加えて、さらに加熱還流を2時間した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えケイソウ土に保持し、クロロホルムで抽出した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (4/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を160 mg、収率86%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.01 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.59-1.69 (m, 2H), 3.27-3.34 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.95-5.01 (br, 1H), 6.47 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.43-7.51 (m, 3H), 8.04 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.53 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.81 (d, J=9.3 Hz, 1H), 9.74-9.79 (br, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 426 (M^+)

【0130】

実施例 48 : N- (2, 4-ジフルオロフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-ニトロフェニル} ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-ニトロアニリン (100 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (96 mg) を加えて、加熱還流を5分間した。次に2,4-ジフルオロアニリン (45 mg) を加えて、さらに加熱還流を1晩した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えケイソウ土に保持し、クロロホルムで抽出した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (3/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を81 mg、収率56%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.50 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.91-6.98 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.88-7.97 (m, 1H), 8.05 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 9.98 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 496 (M^+)

【0131】

実施例49: N-{3,5-ジクロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

3,5-ジクロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (53 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解し、2,4-ジフルオロフェニルイソシアナート ($34 \mu\text{l}$) を加えて一晩加熱還流した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を56 mg、収率74%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.05 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 6.26 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.86-6.93 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.01-8.05 (m, 1H), 8.48 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 520, 522, 524 ($M^+ + 1$)

【0132】

実施例 50 : N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-(2-フルオロ-4-
-[6-メトキシ-7-(2-モルフォリノエトキシ)-4-キノリル]オキシ
}フェニル)ウレア

N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-{2-フルオロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (20 mg)、炭酸カリウム (7 mg)、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (2 mg)、N-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩 (10 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し 70℃ で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (30/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 14 mg、収率 57% で得た。

【0133】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.57 (t, $J=4.4$ Hz, 4H), 2.88 (m, 2H), 3.69 (t, $J=4.4$ Hz, 4H), 3.94 (s, 3H), 4.26 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 6.43 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.77-6.95 (m, 4H), 7.35 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.96-8.02 (m, 1H), 8.13-8.17 (m, 1H), 8.44 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

【0134】

実施例 51 : N-(2-クロロ-4-[[6-メトキシ-7-(2-モルモリノ
エトキシ)-4-キノリル]オキシ]フェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロ
フェニル)ウレア

N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア (174 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (9 ml) に溶解した後、炭酸カリウム (

64 mg)、ヨウ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム(14 mg)、N-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩(86 mg)を加えた。70℃で17時間攪拌後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール(20/1)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を75 mg、収率35%で得た。

【0135】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.60-2.67 (m, 4H), 2.95 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.71-3.79 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 4.33 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.50 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.85-6.97 (m, 2H), 7.09-7.17 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.97-8.01 (m, 1H), 8.28 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 585, 587 (M^++1)

【0136】

実施例 52: N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-(4-{[6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)-4-キノリル]オキシ}-2, 5-ジメチルフェニル)ウレア

N-(4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2, 5-ジメチルフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア(366 mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(6 ml)に溶解し、水酸化パラジウム(366 mg)を加え、水素雰囲気下室温で1晩攪拌した。減圧下溶媒を留去しクロロホルム、メタノールに溶解し、セライト濾過した。次に、減圧下溶媒を留去して得られた残さ(213 mg)、炭酸カリウム(109 mg)、ヨウ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム(12 mg)、N-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩(74 mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(5 ml)に溶解し70℃で1晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さに水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶

媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノール（10／1）で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を106mg、収率55%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.17 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.64 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 2.96 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 3.76 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.34 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 6.31 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.81-6.92 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.05-8.12 (m, 1H), 8.47 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

【0137】

実施例53 : N-(4-{[6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)-4-キノリル]オキシ}-2,5-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア

N-(4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,5-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア (363mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (6ml) に溶解し、水酸化パラジウム (363mg) を加え、水素雰囲気下室温で1晩攪拌した。減圧下溶媒を留去しクロロホルム、メタノールに溶解し、セライト濾過した。次に、減圧下溶媒を留去して得られた残さ (191mg)、炭酸カリウム (219mg)、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (12mg)、N-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩 (148mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し70℃で1晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さに水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノール（10／1）で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を101mg、収率55%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.17 (s, 3H), 2.2

8 (s, 3H), 2.64 (t, J=4.5 Hz, 4H), 2.96 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.76 (t, J=4.6 Hz, 4H), 3.83 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.34 (t, J=6.0 Hz, 2H), 6.30 (d, J=5.4 Hz, 2H), 6.86-6.90 (m, 1H), 6.96-7.06 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.11-8.16 (m, 1H), 8.46 (d, J=5.4 Hz, 1H)

【0138】

実施例 54: N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

ジメチルスルホキシド (2 ml) に水素化ナトリウム (60 w%, 153 mg) を加え、60℃で30分攪拌後室温にし、4-アミノ-3-クロロフェノール塩酸塩 (343 mg) を加え室温で10分攪拌した。次にジメチルスルホキシド (2 ml) に溶解した4-クロロ-6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン (254 mg) を加え110℃で一晩攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (7/3) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、2-クロロ-4-{[(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ}アニリンを主生成物とする混合物 332 mg を得た。そのうち83 mg をクロロホルム (5 ml) に溶解し、2,4-ジフルオロフェニルイソシアナート (32 μl) を加えて一晩加熱還流した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 50 mg 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3.75-3.77 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.27-4.29 (m, 2H), 6.55 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.25-7.36 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.51 (s

, 1H), 8.09-8.15 (m, 1H), 8.24 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)

【0139】

実施例 55 : N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア

ジメチルスルホキシド (2 ml) に水素化ナトリウム (60 w%, 153 mg) を加え、60℃で30分攪拌後室温にし、4-アミノ-3-クロロフェノール塩酸塩 (343 mg) を加え室温で10分攪拌した。次にジメチルスルホキシド (2 ml) に溶解した4-クロロ-6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン (254 mg) を加え110℃で一晩攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (7/3) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、2-クロロ-4-{[(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ}アニリンを主生成物とする混合物 332 mg を得た。そのうち83 mg をクロロホルム (5 ml) に溶解し、2-メトキシフェニルイソシアナート (35 μ l) を加えて一晩加熱還流した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 31 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.75-3.77 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.27-4.29 (m, 2H), 6.55 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.89-7.05 (m, 3H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.48 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.08-8.11 (m, 1H), 8.18-8.22 (m, 1H), 8.49 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.99-9.03 (m, 2H)

【0140】

実施例 56 : N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-(4-{[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ}-2, 3-ジメチルフェニル) ウレア

N-(4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2, 3-ジメチルフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア (213 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解し、水酸化パラジウム (40 mg) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。反応液をセライト濾過しクロロホルム/メタノールで洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた残さ 184 mg のうちの 90 mg を N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) に溶解し、そこに炭酸カリウム (32 mg)、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (7 mg)、2-ブロモエチルメチルエーテル (32 mg) を加え、70℃で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 110 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 1.97 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.70 (t, $J=4.4$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.21 (t, $J=4.4$ Hz, 2H), 6.18 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.95-6.98 (m, 2H), 7.22-7.31 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.03-8.10 (m, 1H), 8.36 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.79 (s, 1H)

【0141】

実施例 57 : N-(4-{[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ}-2, 3-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル) ウレア

N-(4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,3-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア (161 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (4 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解し、水酸化パラジウム (32 mg) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。反応液をセライト濾過しクロロホルム/メタノールで洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた残さ 223 mg のうちの 110 mg を N,N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) に溶解し、そこに炭酸カリウム (23 mg)、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (5 mg)、2-ブロモエチルメチルエーテル (23 mg) を加え、70℃で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 89 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 2.00 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.70 (t, $J=4.2$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.22 (t, $J=4.2$ Hz, 2H), 6.19 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.81-6.88 (m, 2H), 6.94-6.97 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.58 (s, 1H)

【0142】

実施例 58: N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N'-(4-{[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,5-ジメチルフェニル)ウレア

N-(4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,5-ジメチルフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア (366 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (6 ml) に溶解し、水酸化パラジウム (366 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 1 晩攪拌した。減圧下

溶媒を留去しクロロホルム、メタノールに溶解し、セライト濾過した。次に、減圧下溶媒を留去して得られた残さ (213 mg)、炭酸カリウム (109 mg)、ヨウ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム (12 mg)、2-ブロモエチルメチルエーテル (40 μ l) をN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し70℃で1晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さに水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (10/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を124 mg、収率73%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2.17 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.90 (t, J=4.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.34 (t, J=4.8 Hz, 2H), 6.30 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.81-6.95 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.05-8.14 (m, 1H), 8.46 (d, J=5.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 524 ($\text{M}^+ + 1$)

【0143】

実施例59 : N-(4-{[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ}-2,5-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア

N-(4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,5-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア (363 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (6 ml) に溶解し、水酸化パラジウム (363 mg) を加え、水素雰囲気下室温で1晩攪拌した。減圧下溶媒を留去しクロロホルム、メタノールに溶解し、セライト濾過した。次に、減圧下溶媒を留去して得られた残さ (191 mg)、炭酸カリウム (110 mg)、ヨウ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム (12 mg)、2-ブロモエチルメチルエーテル (80 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し70℃

で1晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さに水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール(10/1)で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を128mg、収率76%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.17 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.90 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.35 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 2H), 6.30 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.86-6.90 (m, 1H), 6.96-7.06 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.12-8.17 (m, 1H), 8.45 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 518 ($M^+ + 1$)

[0144]

実施例60 : N-(4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,3-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア

4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,3-ジメチルアニリン(260mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解した後、2-メトキシフェニルイソシアナート(116mg)を加えて室温で一晩反応した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン(2/1)で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を169mg、収率47%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 1.99 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.18 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H), 6.81-6.87 (m

, 2H), 6.95 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.29-7.59 (m, 7H), 8.07 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.58 (s, 1H)

【0145】

実施例 61: N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア

2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニン (214 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解した後、2, 4-ジフルオロフェニルイソシアナート (180 μ l) を加えて70℃で4時間反応した。そこに多量のエーテルを加え、析出した沈殿を吸引濾過し、表題の化合物を146 mg、収率46%で得た。

【0146】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.03-7.10 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 8.08-8.21 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.30 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 487, 489 ($M^+ + 1$)

【0147】

実施例 62: N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' -プロピルウレア

2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニン (5.13 g) をクロロホルム (100 ml)、トリエチルアミン (50 ml) に溶解した後、クロロホルム (1 ml) に溶解したトリホスゲン (4.59 g) を加えて30分間攪拌した。次にn-プロピルアミン (2.74 g) を加えて、さらに2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (50/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を4.14 g、

収率 64% で得た。

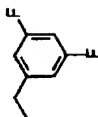









^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.41-1.53 (m, 2H), 3.05-3.12 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.99 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.46 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.20 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 417 ($M^+ + 1$)

実施例に記載の化合物の構造は下記に示されるとおりである。




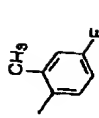
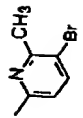
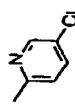
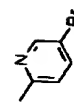
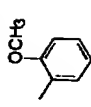

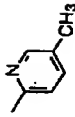
【0148】

【表1】

X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
1	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	F	H	H	
2	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	F	H	H	
3	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	F	H	H	
4	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	F	H	H	
5	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	F	H	H	
6	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	F	H	H	
7	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	F	H	H	
8	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	F	H	H	
9	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	F	H	H	
10	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	F	H	H	

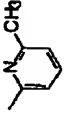
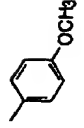

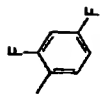


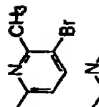



[0149]

【表2】

X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
11	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	F	H	H	
12	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	F	H	H	
13	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	Cl	H	H	
14	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	Cl	H	H	
15	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	Cl	H	H	
16	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	Cl	H	H	
17	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	Cl	H	H	
18	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	Cl	H	H	
19	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	Cl	H	H	
20	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	Cl	H	H	




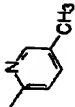
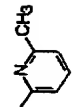




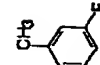
[0150]

【表3】

X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
21	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
22	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
23	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
24	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
25	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
26	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
27	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
28	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
29	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
30	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	

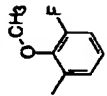


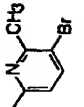
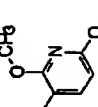
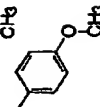
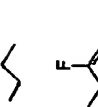




【0151】

【表4】

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
31	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
32	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
33	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
34	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
35	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
36	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
37	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
38	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
39	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
40	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	















【0 1 5 2】

【表 5】

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
41	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
42	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
43	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
44	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
45	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
46	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
47	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	NO ₂	H	H	H	H	
48	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	NO ₂	H	H	H	H	
49	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	Cl	H	Cl	H	H	H	
50	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	H	H	F	H	H	

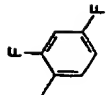







[0153]

【表6】

X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
51	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	H	Cl	H	H	
52	CH	CH	H	CH ₃ O		H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
53	CH	CH	H	CH ₃ O		H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
54	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O	H	H	H	Cl	H	H	
55	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O	H	H	H	Cl	H	H	
56	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
57	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
58	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
59	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
60	CH	CH	H	CH ₃ O		H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	

【0 1 5 4】

【表 7】

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
61	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	Cl	H	H	
62	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	Cl	H	H	
63	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
64	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
65	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
66	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
67	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
68	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	

【0155】

薬理試験1：VEGF刺激による血管内皮細胞内のMAPKの活性化に対する阻害能の測定

ヒト臍帯静脈血管内皮細胞（クロネティクス社より購入）は5%炭酸ガスインキュベーター内においてEGM-2培地（クロネティクス社より購入）で50～70%コンフルエントとなるまで培養し、同培地で96ウェル平底プレートに各ウェル1.5×10⁵個で播種した。37℃で1晩培養した後、培地を0.5%ウシ胎仔血清を含むEBM-2培地（クロネティクス社より購入）に交換し24時間培養した。ジメチルスルホキシドに溶解させた被験物質を各ウェルに添加して37℃で更に1時間培養した。ヒト組み換え型血管内皮増殖因子（以下、VEGFと略す）を最終濃度が50ng/mlとなるように添加し、37℃で8分間、細胞を刺激した。培地を除去し細胞をリン酸緩衝生理食塩水（pH7.4）で洗浄した後、可溶化緩衝液（1%TritonX100、2mMオルトバナジル酸ナトリウム、1mMエチレンジアミン4酢酸2ナトリウムを含むトリス緩衝生理食塩水（pH7.4））を10μl添加した。4℃で1時間振蕩して細胞を可溶化し、その溶液に1%ラウリル硫酸ナトリウムを含むトリス緩衝生理食塩水を等量添加しよく混合した。この溶液2μlをPVDFフィルターにドットブロットすることで吸着させ、このフィルターについて抗チロシンリン酸化MAPK抗体（第一化学薬品株式会社より購入）を用いたイムノブロッティングを行った。

リン酸化されたMAPK量をデンストメーターで定量し、被験物質非存在下でのVEGF添加によるリン酸化MAPK量を100%、被験物質およびVEGF非存在下でのリン酸化MAPK量を0%として、被験物質存在下でのリン酸化MAPK率を求めた。このリン酸化MAPK率によりMAPKの活性化を50%阻害するのに必要な被験物質の濃度（IC₅₀）を算出した。

【0156】

結果は表1に示すとおりであった。

【0157】

【表8】

表1

化合物番号	IC ₅₀ (nM)	化合物番号	IC ₅₀ (nM)
1	1.8	33	3.5
4	2.1	34	4.2
5	2.9	35	3.7
7	5.2	36	3.3
8	11.0	37	2.3
9	5.1	40	12.0
10	7.8	41	4.9
11	15.0	42	5.9
13	2.2	43	3.8
14	0.7	45	2.0
16	2.9	46	4.3
17	11.0	47	4.0
18	0.6	48	0.5
19	0.6	49	4.3
20	8.5	50	0.5
21	3.4	52	4.4
22	0.4	53	5.9
23	5.4	54	0.5
24	0.6	55	2.8
25	3.9	56	5.1
26	5.3	57	6.5
28	4.0	58	5.1
29	4.4	59	5.8
30	1.7	62	16.0
31	2.5		
32	7.3		

【0158】

薬理試験2：核形態試験

A375ヒトメラノーマ細胞（財団法人癌研究会より入手） 2×10^4 個をカルチャースライド（Falcon製）上に播種し、37℃で培養した。5時間後、被験物質を10 μ M、1 μ Mとなるように添加し、さらに48時間培養を継続した。細胞を固定後、リボヌクレアーゼ（200 μ g/ml）を含む50 μ g/mlヨウ化プロピジウム溶液を加え核を染色した。染色された核を蛍光顕微鏡で

観察し、核形態の異常の有無を解析した。被験物質の核形態変化は $1 \mu\text{M}$ で形態変化した細胞が認められる場合には (2+)、 $10 \mu\text{M}$ で形態変化した細胞が認められる場合には (+) とした。また、 $10 \mu\text{M}$ で形態変化した細胞が認められない場合には (-) とした。結果は表 2 に示すとおりであった。

【0159】

【表 9】

表 2

化合物番号	形態変化	化合物番号	形態変化
13	(-)	37	(-)
14	(-)	38	(-)
15	(-)	39	(-)
16	(-)	40	(-)
17	(-)	41	(-)
18	(-)	42	(-)
20	(-)	43	(-)
21	(-)	44	(-)
22	(-)	45	(-)
24	(-)	46	(-)
25	(-)	47	(-)
26	(-)	48	(-)
28	(-)	49	(-)
29	(-)	52	(-)
30	(-)	53	(-)
31	(-)	55	(-)
32	(-)	58	(-)
33	(-)	59	(-)
34	(-)	60	(-)
35	(-)	61	(-)
36	(-)	62	(-)

【0160】

薬理試験例 3：ヒトグリオーマ細胞 (GL07) に対する抗腫瘍効果

ヒトグリオーマ細胞 GL07 (実験動物中央研究所から入手) をヌードマウスに移植し、腫瘍体積が 100 mm^3 程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均一になるように 1 群 4 匹ずつに群分けをし、 20 mg/kg となるように被験化合物を、対照群には媒体を 9 日間毎日、1 日 1 回経口投与あるいは腹腔内投与した。投与開始日の腫瘍体積を 1 としたときの対照群の x 日目の腫瘍体積を C_x 、被験化合物投与群の腫瘍体積を T_x とし、腫瘍増殖抑制率 (TGIR) = (1

- T x / C x) × 1 0 0 を求めた。

【 0 1 6 1 】

本発明の化合物群の代表例に関して、腫瘍増殖抑制率の結果を表 3 に示す。

【 0 1 6 2 】

【表 1 0】

表 3

化合物番号	投与部位	腫瘍増殖抑制率 (%)
4	経口	61
5	経口	59
9	腹腔内	59
14	腹腔内	81
16	腹腔内	77
17	腹腔内	85
18	経口	57
24	経口	63
25	腹腔内	68
28	腹腔内	84
29	経口	64
48	腹腔内	90
50	経口	59
51	経口	65
54	経口	59
62	経口	78

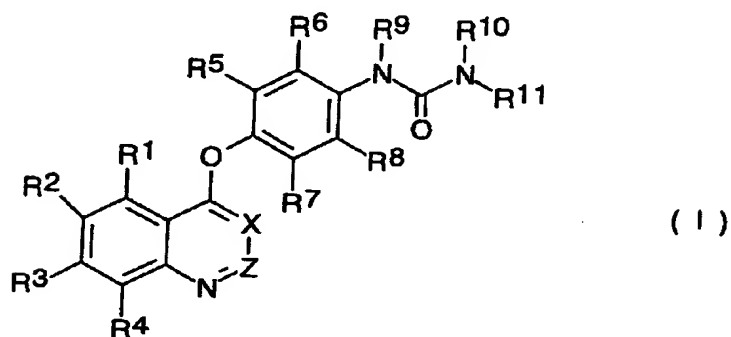
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 抗腫瘍活性を有しかつ細胞形態変化を生じさせない化合物の提供。

【解決手段】 下記式 (I) の化合物。

【化 1】



(XおよびZはCHまたはNを表し、 R^1 、 R^2 および R^3 は水素、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、ニトロまたはアミノを表し、 R^4 は水素を表し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ニトロまたはアミノを表し、 R^9 および R^{10} は水素またはアルキルを表し、 R^{11} はアルキル、アルケニル、アルキニルまたはアラルキルを表す)

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第026691号
受付番号	59900092624
書類名	特許願
担当官	林本 光世 2305
作成日	平成11年 3月16日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000253503

【住所又は居所】 東京都中央区新川二丁目10番1号

【氏名又は名称】 麒麟麦酒株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】 100064285

【住所又は居所】 東京都千代田区丸の内3-2-3 富士ビル 協和特許法律事務所内

【氏名又は名称】 佐藤 一雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100067079

【住所又は居所】 東京都千代田区丸の内3-2-3 富士ビル 協和特許法律事務所内

【氏名又は名称】 小野寺 捷洋

【選任した代理人】

【識別番号】 100091487

【住所又は居所】 東京都千代田区丸の内3丁目2番3号 協和特許法律事務所

【氏名又は名称】 中村 行孝

【選任した代理人】

【識別番号】 100107342

【住所又は居所】 東京都千代田区丸の内3丁目2番3号 協和特許法律事務所

【氏名又は名称】 横田 修孝

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 {000253503}

1. 変更年月日	1995年 6月14日
[変更理由]	住所変更
住 所	東京都中央区新川二丁目10番1号
氏 名	麒麟麦酒株式会社